



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.07.76 (P. 191114)

Pierwszeństwo: 11.07.75 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 23.05.77

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

Int. Cl.² A61K 35/78

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Madaus u. Co., Kolonia
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania rentgenobezpostaciowej aescyny

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania rozpuszczalnej w wodzie kwaśnej saponiny, aescyny, przez przeprowadzenie krystalicznej kwaśnej aescyny w stan rentgenobezpostaciowy, nadającej się do stosowania w środkach leczniczych.

Krystaliczną kwaśną aescynę — saponinę — otrzymuje się z nasion kasztanowca, tak np. aescynę wytwarza się przez ekstrakcję rozdrobnionych nasion Aesculus hippocastanum za pomocą mieszaniny z wodą rozpuszczalników, w szczególności alkoholi o 1—3 atomach węgla, korzystnie metanolu, etanolu i ich mieszanin z wodą, np. 65%-go metanolu (np. 1 część surowca farmaceutycznego na 10 części środka ekstrakcyjnego) i obróbkę otrzymanego w ten sposób ekstraktu za pomocą kwaśnego wymiennika kationowego. Otrzymuje się przy tym wodnoalkoholowy roztwór kwaśnej aescyny, w której przez zateżenie uzyskuje się kwaśną krystaliczną aescynę.

Według wynalazku wytwarza się rentgenobezpostaciową aescynę, przeprowadzając aescynę w stan suchy przez szybkie rozpryskiwanie z alkoholu. Rentgenobezpostaciowy stan aescyny określa się rentgenogoniometrycznie. Można również otrzymać przy wytwarzaniu aescyny eluat wymiennika kationowego poddać bezpośrednio suszeniu rozpryskowemu.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że rozpuszczalność w wodzie otrzymanej rentgenobezpostaciowej aescyny jest znacznie większa, niż rozpuszczalność

2
krystalicznej aescyny wyjściowej, która jest rozpuszczalna w wodzie do około 0,01%, podczas gdy produkt według wynalazku jest rozpuszczalny w wodzie do 15% i więcej.

Stan rentgenobezpostaciowy otrzymanej aescyny wykazuje się za pomocą rentgenodiagramów i oceny rentgenogoniometrycznej. Podczas gdy rentgenodiagramy czystej kwaśnej aescyny przy ocenie za pomocą rentgenogoniometru wykazują ostre i o silnej intensywności interferencje jako znak dobrze wykształconych struktur krystalicznych, rentgenodiagramy przeprowadzonej w stan rentgenobezpostaciowy kwaśnej aescyny wykazują tylko jeszcze słabe wyboczenie tła. W tym stanie aescyna jest nieoczekiwanie dobrze rozpuszczalna w wodzie. Można ją stosować jako środek leczniczy i wykazuje przy zastosowaniu doustnym dobrą zdolność wchłaniania, jak to wynika z pomiarów efektu przeciwwysiękowego na wzorcach łapek szczurzych i innych badań biologicznych (wybroczyny).

Przeprowadzenie w stan bezpostaciowy można zrealizować w ten sposób, że aescynę rozpuszcza się w niższym alkoholu, np. metanolu albo izopropanolu, i ten roztwór w odpowiednich warunkach temperatury z zastosowaniem gazu obojętnego, jak azot albo kwas węglowy jako nośników ciepła doprowadza się do suchości przez rozpryskiwanie. Korzystne okazało się przy tym stosowanie dysz do rozpryskiwania z otworami wylotowymi o średnicy około 0,7—0,9 mm, z prędkością wylotową al-

kozolu aescyny 50—60 m/s i przy temperaturze gazu obojętnego wlotowej o koło 150—220°C, wylotowej 110—140°C. W takich warunkach otrzymuje się rentgenobezpostaciową aescynę o dużej rozwiniętej powierzchni właściwej (40 000 cm², przy założeniu aescyny, występującej jako wyidealizowany kulisty usyp), w którym to stanie rentgenobezpostaciowa aescyna rozpuszcza się szczególnie szybko i dobrze w wodzie, rozpuszczalności wynoszą 15% i więcej. Ta wytworzona sposobem według wynalazku rentgenobezpostaciowa aescyna jest w swym roztworze wodnym nieograniczenie trwała. Nadaje się ona do leczenia obrzęków i ma doskonałe właściwości przeciw-wysiękowe. Może być dlatego stosowana do wytwarzania wartościowych preparatów leczniczych, które można stosować w zwykłych postaciach do aplikacji, jak tabletki, drażetki, maści, żele albo roztwory do iniekcji. Podawane dawki dzienne wynoszą w przypadku drażetek albo tabletek 60—120 mg, dla roztworów do iniekcji 5—10 mg.

Przykład. 10 kg czystej krystalicznej kwaśnej aescyny rozpuszcza się w 100 litrach metanolu w temperaturze 40°C. Ten roztwór rozpryskuje się za pomocą pompy tłokowej przez dyszę pod ciśnieniem 60 barów do komory suszarniczej. Dysza ma otwór wylotowy o średnicy 0,8 mm, wydajność rozpryskiwania wynosi 100 l/h, prędkość wylotowa około 55 m/s. Przez ogrzewacz gazu wprowadza się azot w temperaturze 180°C do komory suszarniczej we współprądzie. Zostaje przy tym odparowany metanolowy alkozol aescyny i następuje utworzenie drobnodispersyjnego aerozolu aescyny, który przechodzi szybko w stan suchy. Temperatura wylotowa mieszaniny azotowo-metanolowej wynosi 130°C. Otrzymuje się 9,99 kg rentgenobezpostaciowej aescyny o rozpuszczalności w wodzie, wynoszącej 15% i więcej.

Otrzymana aescyna jest rentgenobezpostaciowa

i nie wykazuje dlatego wierzchołków w pomiarze rentgenogoniometrycznym w porównaniu z krystaliczną kwaśną aescyną. Otrzymany produkt ma skręcalność właściwą $[\alpha]_{D^{20}} = -28$, jest również scharakteryzowany metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Można tak samo otrzymany przy otrzymywaniu aescyny kwaśny eluat z wymiennicza jonowego poddać bezpośrednio suszeniu rozpryskowemu.

Receptura. Przygotowanie lekarstwa. 20 000 kg aescyny przeprowadzonej w stan bezpostaciowy miesza się z następującymi substancjami pomocniczymi:

stearynian magnezu	1,400 kg
poliwinylopirolidon	1,300 kg
laktoza do	70,000 kg.

Z mieszaniny sprasowuje się tabletki o ciężarze 70,0 mg i powleka nadającym się do tego polimerem poliakrylanu w celu uodpornienia na działanie soku żołądkowego. Zagęszczone produkty można ewentualnie stosować jako rdzenie do przygotowania drażetek i powlec zawiesiną do drażetkowania.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania rentgenobezpostaciowej aescyny, **znamienny tym**, że czystą krystaliczną aescynę, rozpuszczoną w niższym alkoholu alkilowym o 1—3 atomach węgla, poddaje się suszeniu rozpryskowemu przy jednoczesnym ogrzewaniu w obojętnej atmosferze gazowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w procesie suszenia rozpryskowego jako gaz obojętny stosuje się azot albo kwas węglowy o temperaturze wlotowej 150—220°C, korzystnie 180°C i temperaturze wylotowej 110—140°C, korzystnie 130°C i przy tym prędkość wylotu roztworu przy średnicy otworu dyszy 0,7—0,9 mm wynosi około 50—60 m/s.